

Artykuł poglądowy

Łukasz Artur Pietrzyński¹, Magdalena Włodarska¹, Marta Danikiewicz¹, Anna Mroczek²,
Kamil Bałabuszek², Tatiana Pietrzyńska¹

¹Wydział Medycyny Paliatywnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

²Katedra Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Akademia Medyczna w Lublinie, Lublin, Polska

Ocena i leczenie bólu przebijającego u chorych na nowotwory

Evaluation and treatment of breakthrough pain in cancer patients

Streszczenie

Wstęp: U chorych na nowotwory mogą występować epizody bólu o znacznym natężeniu. Przebijający ból nowotworowy (BTCP, *breakthrough cancer pain*) to najczęstsze określenie przemijającego zwiększenia natężenia bólu, jednakże pomimo przeprowadzenia wielu badań klinicznych, nadal istnieją kontrowersje dotyczące definicji, epidemiologii i leczenia farmakologicznego BTCP.

Cel pracy: W pracy dokonano przeglądu badań klinicznych dotyczących rozpoznania, oceny klinicznej i postępowania terapeutycznego u chorych z rozpoznaniem BTCP.

Metody: Przeprowadzono przegląd literatury naukowej z baz Pubmed, MedLine i Embase ze szczególnym uwzględnieniem definicji, podziału, oceny i leczenia BTCP, zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

Wyniki: Najlepszym wyborem w terapii BTCP wydaje się być opioid o szybkim początku działania (ROO, *rapid-onset opioid*). Produkty fentanylu przewyższają morfinę podawaną drogą doustną zarówno pod względem skuteczności analgetycznej, jak i szybkości działania. Dostępnych jest niewiele badań klinicznych porównujących skuteczność różnych produktów fentanylu w leczeniu BTCP. Wybór analgetyku powinien być dokonywany indywidualnie, w zależności od aktualnego stanu klinicznego pacjenta. Dawka leku stosowanego w leczeniu BTCP powinna być miareczkowana, jednakże przy początkowej dawce należy również uwzględnić tolerancję na opioidy podawane długotrwale w leczeniu bólu podstawowego. Algorytmy rozpoznania BTCP powinny być wykorzystywane wraz z dokładną i kompleksową oceną stanu klinicznego pacjenta.

Wnioski: Przyszłe badania BTCP powinny dotyczyć opracowania powszechnie akceptowanych definicji i systemu klasyfikacji BTCP, które umożliwią szczegółowe badania epidemiologii i optymalnego postępowania w BTCP.

Palliat Med Pract 2018; 12, 3: 156–164

Słowa kluczowe: ból przebijający, rapid-onset opioid, opioid, fentanyl

Abstract

Introduction: Cancer pain can appear with spikes of higher intensity. Breakthrough cancer pain (BTCP) is the most common term for the transient exacerbations of pain, however despite the large amount of studies, controversies exist about the definition, epidemiology and best pharmacological treatment option for BTCP.

Aim: This article reviews generally accepted concepts for the correct recognition, assessment and management of BTCP as well as results of recent studies and trials in this topic.

Adres do korespondencji: Łukasz Artur Pietrzyński
Wydział Medycyny Paliatywnej, Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 12, 40–752 Katowice Ligota
e-mail: lpietrzynski@gmail.com



Palliative Medicine in Practice 2018; 12, 3, 156–164
Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425
DOI: 10.5603/PMPI.2018.0005

Methods: A systematic review of the literature focused on defining, categorization, assessment and treatment of BTCP within Pubmed, MedLine, and Embase electronic databases was performed, setting up the date to 28th February 2018 according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines.

Results: The most appropriate therapeutic choice for BTCP appears to be a rapid-onset opioid (ROO). Fentanyl products provide superior efficacy and rapidity of action as compared to placebo and oral morphine. Few comparison studies among fentanyl products have been conducted. The choice of fentanyl products should be based on individual clinical conditions. Dose of BTCP rescue drug should be titrated, however initial titration dose should be guided by tolerance to opioids given for background analgesia. Algorithms to diagnose BTCP should be used followed by a careful and comprehensive clinical assessment

Conclusion: Future research should focus on creating worldwide compromise on definition and classification systems of BTCP to allow particular investigation of the epidemiology and optimal management of BTCP.

Palliat Med Pract 2018; 12, 3: 156–164

Key words: breakthrough cancer pain, rapid-onset opioid, intranasal fentanyl spray, opioids, fentanyl

Wstęp

Ból występuje u 53% chorych na nowotwory i jest jednym z najczęstszych objawów obniżających jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [1]. Pomimo skutecznego leczenia bólu przewlekłego wielu chorych doświadcza przejściowych zaostrzeń bólu. Epizody bólu o większym natężeniu w dostępnej literaturze najczęściej nazywane są bólem przebijającym (BTCP, *breakthrough cancer pain*). Choć aktualnie nie istnieje powszechnie zaakceptowana w środowiskach medycznych definicja BTCP, pojęcie to obejmuje obecność skutecznie leczonego bólu podstawowego i przejściowych, krótkich zaostrzeń bólu nowotworowego. W zależności od definicji przyjętej przez badaczy częstość występowania BTCP wśród chorych na nowotwory waha się 40–93% pacjentów z bólem [2, 3]. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie BTCP jako negatywnym czynnikiem prognostycznym w przebiegu choroby nowotworowej. Wykazano, że BTCP ma negatywny wpływ na wyniki leczenia bólu, zwiększa ryzyko depresji, a w konsekwencji znacząco obniża jakość życia pacjentów i ogranicza zdolność codziennego funkcjonowania. Występowanie BTCP wiąże się również ze zwiększeniem kosztów opieki zdrowotnej ponoszonych zarówno przez pacjenta, jak i całe społeczeństwo [3, 4]. Niniejszy artykuł stanowi przegląd najważniejszych pojęć i wytycznych dotyczących prawidłowego rozpoznania i strategii leczenia bólu przebijającego u chorych na nowotwory, które zostały uznane za skuteczne w praktyce klinicznej.

Materiał i metody

Dokonano przeglądu literatury w elektronicznych bazach danych: Pubmed, MedLine i Embase; dla każ-

dej bazy danych wyszukiwaną frazę lub pojęciem MeSH/EMTREE był *breakthrough pain*. Badania wyselekcjonowano zgodnie z *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines* [5]. Uwzględniono jedynie te z nich, które przeprowadzono w grupie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, zawierały dane o metodach rozpoznawania i leczenia BTCP, dostarczały danych klinicznych na temat epizodów BTCP oraz napisane były w języku angielskim lub polskim. Opisy przypadków klinicznych i serie przypadków klinicznych wyłączono z badania.

Definicja bólu przebijającego

Ze względu na złożoność i różnorodność mechanizmów wywołujących brak jest powszechnie akceptowanej definicji BTCP. Po raz pierwszy pojęcie BTCP w 1990 roku wprowadzili Portenoy i Hagen (tab. 1) [6, 7]. Od tego czasu termin ten oraz jego definicja były szeroko omawiane, wielu badaczy proponowało własne modyfikacje i rozszerzenia definicji, by jak najdokładniej ująć istotę BTCP (tab. 1).

Znaczące rozbieżności w doniesieniach dotyczących częstości występowania bólu przebijającego zostały zinterpretowane przez *International Association for the Study of Pain* jako spowodowane różnicami w rozumieniu pojęcia bólu przebijającego wśród naukowców [8–10]. Z tego powodu podjęto wysiłki, aby opracować powszechnie uznaną i akceptowaną terminologię bólu. Słownictwo związane z bólem przebijającym i jego definicja stały się w 2008 roku przedmiotem pracy Grupy Ekspertów *European Association for Palliative Care* [10], która zaproponowała narzędzie służące do oceny bólu przebijającego zaprojektowane w celu ujednolicenia metodologii badań klinicznych prowadzonych nad nowymi metodami leczenia BTCP.

Tabela 1. Ewolucja definicji bólu przebijającego

Rok	Definicja
1990	Przejściowe zwiększenie nasilenia bólu do stopnia większego niż umiarkowane, występujące na podłożu bólu podstawowego o nasileniu umiarkowanym lub mniejszym u pacjenta otrzymującego długotrwałą terapię opioidową [5]
1998	Przejściowe zaostrzenie bólu u pacjenta, u którego występuje względnie stabilny i właściwie kontrolowany ból podstawowy [6]
2005	Ból o nasileniu od umiarkowanego do bardzo silnego, występujący sporadycznie, często na tle dobrze kontrolowanego bólu przewlekłego [7]
2009	Przejściowe zaostrzenie bólu, które pojawia się spontanicznie lub w związku z konkretnym przewidywalnym lub nieprzewidywalnym czynnikiem, pomimo względnie stabilnego i odpowiednio kontrolowanego bólu tła [8]

Eksperti zalecili również używanie terminów „epizodyczny” lub „przejściowy” w odniesieniu do bólu, co miało być powszechnie bardziej zrozumiałe niż „ból przebijający”. Pomimo tego zalecenia w literaturze medycznej nadal najczęściej stosowanym terminem jest „ból przebijający”. Najszerzej akceptowany konsensus dotyczący definicji BTCP został opracowany przez *Scientific Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Northern Ireland* w 2009 roku (tab.1) [8].

W 2016 roku Boceta i wsp. przeprowadzili badanie metodą delficką, chcąc ustalić konsensus w sprawie ujednolicenia definicji BTCP. Specjaliści zajmujący się problemem bólu przebijającego byli jednomyślni, co do definicji BTCP jako występowanie spontanicznego lub incydentalnego zaostrzenia bólu, którego średni czas epizodu trwa krócej niż 60 minut. Nie uzyskano jednak porozumienia, czy definicja BTCP powinna uwzględniać przyjmowanie opioidowych leków w leczeniu bólu podstawowego [11].

Przebijający ból nowotworowy cechuje nagły początek i krótki czas trwania epizodu, który zwykle osiąga szczyt nasilenia w okresie 5 minut, czas trwania epizodu wynosi zwykle do 30–60 minut [11–13]. Epizody BTCP występują najczęściej 2–3 razy dziennie, mediana czasu trwania bólu przebijającego to 60 minut. Najczęstszym czynnikiem wyzwalającym epizod bólu jest aktywność fizyczna; w ponad 80% przypadków BTCP wykazuje znaczny negatywny wpływ na codzienne życie pacjentów [4, 14, 15].

Podział

Przebijający ból nowotworowy doświadczany przez pacjentów można zazwyczaj zaklasyfikować do jednej z dwóch kategorii bólu: incydentalnego lub idiopatycznego (spontanicznego). Epizody incydentalnego BTCP są powiązane z konkretnym czynnikiem, można je więc przewidzieć. Ból incydentalny dzieli się ponadto na trzy podtypy: wolicjonalny (związany

z aktywnością zależną od woli, np. ruchem), niewolicjonalny (związany z aktywnością niezależną od woli, np. kurczem mięśniówki gładkiej jelit) i proceduralny (związany z interwencjami terapeutycznymi). Ból idiopatyczny nie ma określonej, możliwej do zidentyfikowania przyczyny, jest nieprzewidywalny i zwykle trwa dłużej niż typ incydentalny, często ponad 30 minut [16]. Obserwowana częstość występowania podtypów BTCP jest różna. Według Gómez-Batiste i wsp. podtyp incydentalny jest najczęstszy [14]. Mercadante i wsp. doszli natomiast do przeciwnych wniosków, szacując częstość występowania bólu incydentalnego na 43,9%, a idiopatycznego na 56,1% [15]. W innym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 1000 chorych na nowotwory przez Davies i wsp. wykazano, że pacjenci z bólem spontanicznym częściej doświadczają zaburzeń snu i obniżenia nastroju, w porównaniu z chorymi, u których występowały inne podtypy BTCP [4].

Niektórzy badacze za rodzaj BTCP uważają również ból końca dawki (EDP, *end-of-dose pain*). Jest to jednak niezgodne z opinią *Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland* i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [9, 17]. Ból końca dawki charakteryzuje zmniejszenie efektu analgetycznego, które występuje najczęściej przed następną zaplanowaną dawką leku i można je przypisać nieodpowiedniemu dawkowaniu leków przeciwbólowych lub zbyt długiemu okresowi czasu pomiędzy dawkami leków. Początek EDP jest zwykle bardziej stopniowy i trwa dłużej niż epizody BTCP [16, 18].

Ocena kliniczna

Główne cele oceny klinicznej bólu stanowią różnicowanie bólu przewlekłego od BTCP, określenie przyczyny występowania i możliwych do wyeliminowania czynników wywołujących, określenie dobowej zmienności występowania bólu, jego patofizjologii

i innych czynników, które mogą wpływać na proces leczenia [19, 20].

Od opracowania pierwszej definicji bólu przebijającego grupy ekspertów przedstawiały różne propozycje metod oceny nasilenia BTCP [11, 15]. Narzędzie przydatne do rozpoznania BTCP i odróżnienia od niekontrolowanego bólu podstawowego stanowi algorytm zaproponowany przez Daviesa i wsp. [9, 21]. Opracowano dwa narzędzia przeznaczone do oceny bólu przebijającego: *Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool* (ABPAT) [10] i *Breakthrough Pain Assessment Tool* (BAT), który obecnie w Polsce poddawany jest procesowi adaptacji i walidacji [22]. Ocena skuteczności leczenia bólu przebijającego prowadzona za pomocą ABPAT wykazała, że dzięki zastosowaniu leku 78,2% pacjentów deklarowało satysfakcjonujące złagodzenie bólu przebijającego, jednak jedynie 55,9% chorych wyraziło zadowolenie z czasu uzyskania analgezji.

Chociaż badania wykazują, że większość klinicystów uważa kwestionariusze oceny bólu i wytyczne umożliwiające odróżnienie bólu podstawowego od BTCP za przydatne w praktyce klinicznej [23–26], w niedawno przeprowadzonej analizie przez Webber i wsp. wykazano, że dostępne algorytmy diagnostyczne BTCP cechują się znaczną zmiennością w zakresie czułości i swoistości, dlatego ocena kliniczna pozostaje metodą preferowaną [19].

Leczenie farmakologiczne

Leczenie bólu przewlekłego i BTCP różni się znacząco [27, 28]. Celem leczenia BTCP jest zmniejszenie natężenia, skrócenie czasu trwania każdego epizodu, a także zapewnienie pacjentom lepszej jakości życia przy mniejszej liczbie powikłań [29]. Można to osiągnąć poprzez optymalizację leczenia bólu podstawowego i właściwe stosowanie leków ratunkowych. Chociaż do tej pory nie dokonano oceny metod niefarmakologicznych leczenia BTCP w badaniach klinicznych, są one często zalecane przez klinicystów jako uzupełnienie terapii farmakologicznej [20]. Zalecenia w tym zakresie obejmują zmianę stylu życia, fizjoterapię, techniki psychiatryczne i interwencje chirurgiczne [30, 31]. Tradycyjnie BTCP był leczony przy użyciu krótkodziałających opioidów (SAO, *short acting opioids*; najczęściej morfiny i oksykodonu); zalecana dawka stosowana na początku terapii BTCP zwykle wynosi 5–20% dobowej dawki opioidu stosowanego w leczeniu bólu podstawowego [32–34].

Jednakże, co charakterystyczne dla BTCP, czas rozpoczęcia działania SAO (ok. 20–30 min w przypadku podania drogą doustną, ok. 10–20 min w przypadku podawania drogą podskórną) jest zwykle zbyt późny

względem szybkiego narastania bólu BTCP [35, 36]. Okres działania leków z grupy SAO często jest również znacznie dłuższy od czasu trwania epizodu bólu, co może powodować niepotrzebną sedację pacjenta [36].

W przypadku epizodu BTCP z szybkim wzrostem natężenia i krótkim okresem trwania bólu, niezbędne jest wybranie drogi podania leku zapewniającej szybko skuteczną analgezję, takiej jak droga pozajelitowa lub przezsłuzówkowa. W leczeniu BTCP opioidy drogą dożylną podawane są głównie na oddziałach stacjonarnych, w poradniach i chorym niewspółpracującym. Wykazano, że morfina podawana drogą dożylną jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu BTCP, jeżeli stosowana jest przez osoby doświadczone w leczeniu bólu [37, 38].

Większość produktów przeznaczonych do leczenia BTCP i podania drogami przezsłuzówkowymi jest oparta na fentanylu. Szybkodziałające preparaty zawierające fentanyl są powszechnie określane mianem opioidów o szybkim początku działania (ROO, *rapid-onset opioids*). Początek analgezji dla tych produktów wynosi 5–15 minut. Według ChPL ROO są przeznaczone do leczenia jedynie pacjentów wykazujących tolerancję na opioidy: dawka dobową morfiny podawana drogą doustną równa, co najmniej 60 mg lub ekwiwalentna dawka morfiny stosowana innymi drogami lub równoważna dawka innego opioidu — stosowane przez okres co najmniej 7 dni [36].

Zastosowanie tego samego produktu leczniczego do leczenia BTCP i przewlekłego bólu podstawowego pozwala na łatwiejsze ustalenie dawki leku i lepszą kontrolę działań niepożądanych; sugeruje się jednak, że takie podejście może zmniejszyć skuteczność opioidów podawanych drogą doustną w leczeniu epizodów BTCP [39, 40]. Kanadyjskie zalecenia dotyczące leczenia BTCP sugerują, że stosowanie opioidów o innych właściwościach farmakologicznych niż środek stosowany do całodobowej analgezji może być korzystne. Jednak do tej pory nie wykazano, że podejście „dwulekowe” jest skuteczniejsze niż „jednolekowe”. Strategia postępowania z BTCP powinna być indywidualna zależnie od charakterystyki bólu i preferencji pacjenta [20].

Za najskuteczniejszy sposób leczenia BTCP uważany jest obecnie fentanyl podawany przezsłuzówkowo, co wynika ze znacznej lipofilności i stukrotnie większej od morfiny siły działania analgetycznego fentanylu [41, 42]. Przeprowadzone badanie kliniczne, metaanaliza i przegląd systematyczny wykazały skuteczność produktów przezsłuzówkowych zawierających fentanyl w leczeniu BTCP i przewagę nad tradycyjnymi metodami leczenia bólu przebijającego (SOA) [43–45]. Pogląd o przewadze ROO nad SAO został również przedstawiony w opracowaniu Caraceni

Tabela 2. Charakterystyka farmakokinetyczna, początek działania i czas trwania analgezji różnych rodzajów preparatów fentanylu ROO wykorzystywanych w leczeniu BTCP [57, 58]

	Biodostępność (%)	t _{max}	T _{1/2}	Początek analgezji
Tabletka podjęzykowa	70	39,7–56 min	11,5–25 godz.	15 min
Aerazol podjęzykowy*	76	40,2–75 min	5,25–11,99 min	5 min
Tabletka dopoliczkowa	65	28,8–43,8 min	13,3 godz.	10 min
Zawiesina doustna*	71	90 min	19,03 godz.	15 min
Aerazol donosowy roztwór wodny	89	12–15 min	3–4 godz.	2–5 min
Aerazol donosowy system pektynowy	60–70	15–21 min	15–25 godz.	7–10 min

*preparaty aktualnie niedostępne w Polsce donosowych fentanylu wymienione są tylko właściwości jakimi charakteryzuje się INFS, nie wymieniono FPNS, a jego farmakokinetyka jest zdecydowanie inna (biodostępność 60–70%, okres półtrwania 15–25 godz.)

i wsp. [46]. Należy jednak zwrócić uwagę, że choć powszechnie podkreślana jest skuteczność fentanylu przezśluzówkowego w leczeniu BTCP (jest to jedyne wskazanie do stosowania tych produktów), SAO mogą okazać się równie skuteczne w określonych sytuacjach klinicznych.

W badaniu przeprowadzonym przez Mercadante i wsp. porównywano fentanyl w postaci aerolu do nosa z morfiną podawaną drogą doustną. Uczestnicy zgłaszali mniejsze natężenie bólu i lepsze efekty leczenia w grupie otrzymującej produkty fentanylu podawane drogą donosową [44].

Klasyczne leczenie bólu przewlekłego przy użyciu opioidu zwykle rozpoczyna się od najmniejszej dostępnej dawki, którą najczęściej stopniowo zwiększa się do uzyskania skutecznej analgezji (miareczkowanie). Ta strategia jest zalecana w CHPL i przez większość ekspertów również w odniesieniu do leczenia BTCP [9, 47, 48]. Wprowadzenie do terapii BTCP ratunkowego leku ROO przy zastosowaniu metody miareczkowania dawki może być niekomfortowe dla pacjentów — do czasu znalezienia odpowiedniej dawki leku analgezja nie jest w pełni skuteczna. Ponadto wykazano, że takie postępowanie jest czynnikiem zmniejszającym współpracę pacjentów w zakresie leczenia [49–55].

Drugą proponowaną strategią ustalania dawki początkowej leku ROO jest tak zwana strategia proporcjonalna — rozpoczęcie terapii BTCP od dawki równoważnej dla 5–20% dobowej dawki opioidu używanego do leczenia bólu podstawowego. W części publikacji sugeruje się, że leki ROO mogą być włączane w BTCP zgodnie z tą strategią niezależnie od rodzaju produktu, ze względu na protekcyjną rolę tolerancji opioidowej wynikającej z leczenia bólu przewlekłego. Jest to pogląd kontrowersyjny, a strategia ta jest bardziej ryzykowna [49–56].

Warty uwagi kompromis między zaleceniami różnych badaczy prezentuje grupa *Italian Oncologic Pain Survey*, która pacjentom o znacznej tolerancji na opioidy proponuje rozpoczęcie miareczkowania leku ROO od realnych analgetycznych dawek, szacowanych zgodnie ze strategią proporcjonalną [35].

Drogi podania analgetyków

Opioidy o szybkim początku działania są dostępne w formie doustnej przezśluzówkowej, tabletek podjęzykowych, zawiesiny doustnej i donosowych aeroli. Przy wyborze najbardziej odpowiedniej drogi podawania ROO należy uwzględnić biodostępność produktu, łatwość użycia, szybkość działania, a także preferencje pacjenta i choroby współistniejące, zwłaszcza zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Profil farmakokinetyczny poszczególnych produktów fentanylu przedstawiono w tabeli 2 [57–59].

Istotnym parametrem w ocenie skuteczności leczenia BTCP jest PID (*Pain Intensity Difference*), czyli różnica w natężeniu bólu przebiegającego pomiędzy początkowym natężeniem bólu przed podaniem analgetyku a nasileniem bólu po zastosowaniu danego leku. Dane dotyczą natężenia bólu przed zastosowaniem leczeniem, a następnie zwykle po 15, 30, 45 i 60 minutach od podania leku przeciwbólowego. Klinicznie istotne zmniejszenie natężenia bólu stwierdzone jest, gdy wartość bezwzględna PID wynosi 2 lub więcej w skali NRS [60].

W badaniu Zeppetella i wsp., w którym porównano szybkość i skuteczność różnych postaci fentanylu i morfiny względem placebo, jedynie w przypadku INFS zaobserwowano bezwzględną wartość PID ≥ 2 po 15 minutach od zastosowania leku. Inne postacie fentanylu powodowały wartość istotną klinicznie PID

po 30 minutach od podania. Natomiast nie zaobserwowano tej zależności w przypadku morfiny, która nie zapewniła istotnie statystycznego zmniejszenia natężenia bólu w porównaniu z placebo, w okresie 30 minut od podania leku [61].

Chociaż dostępnych jest wiele badań porównujących skuteczność fentanylu ROO z morfiną podawaną drogą doustną, liczba badań dotyczących porównania różnych produktów fentanylu przezśluzówkowego jest bardzo ograniczona. England i wsp. wykazali, że pomimo różnej biodostępności badanych produktów, oba charakteryzuje podobna skuteczność, doba tolerancja leczenia i zapewnienie skutecznej analgezji w okresie w 5–10 minut od podania leku, osiągając zmniejszenie nasilenia bólu o ponad 50% w okresie 20 minut po podaniu, bez istotnych działań niepożądanych [35, 62].

W zakresie nasilenia działań niepożądanych opioidów ROO w leczeniu BTCP u chorych na nowotwory zaobserwowano, że wszystkie badane produkty były dobrze tolerowane, jednak doustny, przezśluzówkowy cytrynian fentanylu okazał się dla chorych najbardziej problematyczny w zakresie drogi podania i dłuższego czasu do uzyskania analgezji, w porównaniu z innymi produktami [63]. Droga donosowa podania ROO wydaje się korzystna ze względu na szybkie wchłanianie i wysoką biodostępność fentanylu, stanowi także dobre rozwiązanie, w przypadku gdy droga doustna podania okazuje się niedostępna, na przykład w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej, kserostomii lub wymiotach, które należą do częstych objawów, występujących u chorych na nowotwory.

Warto zwrócić uwagę na badanie Moore i wsp., w którym porównano dynamikę zmian stężenia przezśluzówkowych produktów fentanylu w zależności od drogi podania [64]. Autorzy sugerują, że epizody BTCP charakteryzujące się szybkim wzrostem nasilenia bólu i krótkim czasem trwania najskuteczniej można leczyć produktami podawanymi drogą donosową. Według autorów w przypadku epizodów BTCP z szybkim wzrostem natężenia bólu i dłuższym czasem trwania, optymalne jest zastosowanie tabletek dopoliczkowych, tabletki podjęzykowe są natomiast najskuteczniejsze w leczeniu BTCP o wolniejszym początku i dłuższym czasie trwania. Powyższe spostrzeżenia są zgodne z wynikami metaanalizy przeprowadzonej przez Zeppetella i wsp., w której wykazano, że produkty podawane drogą donosową wywołują największy efekt analgetyczny po 15 minutach od podania i największą zmianę natężenia bólu spośród wszystkich ROO [62]. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Mercadante i wsp. wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową wykazano, że produkty fentanylu podawane drogą donosową są dobrze

tolerowane i skuteczne w leczeniu epizodów BTCP w długoterminowej terapii [65, 66].

Podsumowanie powyższych rozważań stanowi opinia Daeninck i wsp. Autorzy zalecają, aby wybór pomiędzy różnymi produktami fentanylu ROO był dokonywany indywidualnie na podstawie oceny klinicznej pacjenta i praktycznych możliwości prowadzenia terapii. Dobrą praktyką kliniczną jest również okresowa ocena występowania czynników, które mogą wpływać na obniżenie biodostępności leków, a przez to ich skuteczności [20].

Podsumowanie

Ból przebijający jest złożonym problemem klinicznym, którego leczenie często stanowi duże wyzwanie. Powszechnie stosowana jest całościowa ocena kliniczna chorych, którą można uzupełnić o kwestionariusze oceny bólu. Leczenie BTCP powinno być prowadzone z zastosowaniem analgetyku, którego droga podania zapewnia optymalne stężenie leku dostosowane do charakterystyki bólu, chorób współistniejących i preferencji pacjenta [67, 68]. Najodpowiedniejszym wyborem terapeutycznym w przypadku BTCP (szybki początek i krótki czas trwania) wydaje się ROO (w szczególności droga donosowa), jako produkty o najszybszym początku działania i najwygodniejsze w użyciu. Zindywidualizowana terapia powinna koncentrować się na przeciwdziałaniu występowaniu napadów bólu i poprawie jakości życia pacjentów i ich rodzin. Przyszłe badania powinny dotyczyć opracowania powszechnie akceptowanej definicji BTCP, upowszechniania wiedzy o zasadach właściwego leczenia BTCP i uaktualniania zaleceń leczenia bólu.

Piśmiennictwo

1. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007; 18(9): 1437–1449, doi: [10.1093/annonc/mdm056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056), indexed in Pubmed: [17355955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355955/).
2. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20(2): 87–92, indexed in Pubmed: [10989246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10989246/).
3. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain*. 2010; 149(3): 476–482, doi: [10.1016/j.pain.2010.02.035](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.035), indexed in Pubmed: [20236762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20236762/).
4. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46(5): 619–628, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009), indexed in Pubmed: [23523361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23523361/).
5. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: expla-

- nation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000100, doi: [10.1371/journal.pmed.1000100](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100), indexed in Pubmed: [19621070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621070/).
6. Portenoy RK, Hagen NA, et al. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990; 41(3): 273.
7. Hanks G, Portenoy RK, MacDonald N, Forbes K. Difficult pain problems. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N. ed. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 2nd edn. Oxford University Press, New York 1998: 454–477.
8. Abrahm JL. Assessing the patient in pain. In: Abrahm JL. ed. *A Physician's Guide to Pain and Symptom Management in Cancer Patients*, 2nd edn. MD: Johns Hopkins University Press, Baltimore 2005: 107–147.
9. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain.* 2009; 13(4): 331–338, doi: [10.1016/j.ejpain.2008.06.014](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.06.014), indexed in Pubmed: [18707904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707904/).
10. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain.* 1999; 82(3): 263–274, indexed in Pubmed: [10488677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10488677/).
11. Boceta J, De la Torre A, Samper D, et al. Consensus and controversies in the definition, assessment, treatment and monitoring of BtCP: results of a Delphi study. *Clin Transl Oncol.* 2016; 18(11): 1088–1097, doi: [10.1007/s12094-016-1490-4](https://doi.org/10.1007/s12094-016-1490-4), indexed in Pubmed: [26856600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856600/).
12. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain.* 2011; 15(7): 756–763, doi: [10.1016/j.ejpain.2010.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.12.004), indexed in Pubmed: [21251860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251860/).
13. Zeppetella G. Breakthrough pain in cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011; 23(6): 393–398, doi: [10.1016/j.clon.2010.12.002](https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.12.002), indexed in Pubmed: [21227666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21227666/).
14. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 24(1): 45–52, indexed in Pubmed: [12183094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183094/).
15. Mercadante S, Lazzari M, Reale C, et al. IOPS Study Group. Italian Oncological Pain Survey (IOPS): a multi-centre Italian study of breakthrough pain performed in different settings. *Clin J Pain.* 2015; 31(3): 214–221, doi: [10.1097/AJP.0000000000000161](https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000161), indexed in Pubmed: [25654429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25654429/).
16. Arnet I, Schacher S, Balmer E, et al. Poor adhesion of fentanyl transdermal patches may mimic end-of-dosage failure after 48 hours and prompt early patch replacement in hospitalized cancer pain patients. *J Pain Res.* 2016; 9: 993–999, doi: [10.2147/JPR.S116091](https://doi.org/10.2147/JPR.S116091), indexed in Pubmed: [27877065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27877065/).
17. Payne R, Raschko JW. Recognition and diagnosis of breakthrough pain. *Pain Med.* 2007; 8(1): 3–7.
18. Hall LM, O'Lenic K. Treatment strategies to overcome end-of-dose failure with oral and transdermal opioids. *J Pharm Pract.* 2012; 25(5): 503–509, doi: [10.1177/0897190010379719](https://doi.org/10.1177/0897190010379719), indexed in Pubmed: [23011962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23011962/).
19. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Accuracy of a Diagnostic Algorithm to Diagnose Breakthrough Cancer Pain as Compared With Clinical Assessment. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 50(4): 495–500, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.05.006), indexed in Pubmed: [26025280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025280/).
20. Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol.* 2016; 23(2): 96–108, doi: [10.3747/co.23.2865](https://doi.org/10.3747/co.23.2865), indexed in Pubmed: [27122974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122974/).
21. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Cancer Pain (PDQ®): Health Professional Version. 2017 Aug 30. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65949/>.
22. Webber K, Davies AN, Zeppetella G, et al. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48(4): 619–631, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.10.026](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.026), indexed in Pubmed: [24766740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766740/).
23. Soden K, Ali S, Alloway L, et al. How do nurses in specialist palliative care assess and manage breakthrough cancer pain? A multicentre study. *Int J Palliat Nurs.* 2013; 19(11): 528–534, doi: [10.12968/ijpn.2013.19.11.528](https://doi.org/10.12968/ijpn.2013.19.11.528), indexed in Pubmed: [24263896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24263896/).
24. Rustøen T, Geerling JI, Pappa T, et al. How nurses assess breakthrough cancer pain, and the impact of this pain on patients' daily lives--results of a European survey. *Eur J Oncol Nurs.* 2013; 17(4): 402–407, doi: [10.1016/j.ejon.2012.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.12.002), indexed in Pubmed: [23276599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276599/).
25. Fitch MI, McAndrew A, Burlein-Hall S. A Canadian online survey of oncology nurses' perspectives on the defining characteristics and assessment of breakthrough pain in cancer. *Can Oncol Nurs J.* 2013; 23(2): 85–99, indexed in Pubmed: [23847840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23847840/).
26. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(1): 97–107, doi: [10.1007/s12094-017-1791-2](https://doi.org/10.1007/s12094-017-1791-2), indexed in Pubmed: [29127593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29127593/).
27. Ledesma W, Campbell TC. A conceptual solution to improve the management of cancer-related breakthrough pain. *J Support Oncol.* 2010; 8(6): 241, indexed in Pubmed: [21265390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21265390/).
28. Rauck R, North J, Gever LN, et al. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol.* 2010; 21(6): 1308–1314, doi: [10.1093/annonc/mdp541](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp541), indexed in Pubmed: [19940014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940014/).
29. Fortner BV, Demarco G, Irving G, et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 25(1): 9–18, indexed in Pubmed: [12565184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12565184/).
30. Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain: part 2 management. *Pharm Ther.* 2005; 30: 354–61.
31. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer.* 2002; 94(3): 832–839, indexed in Pubmed: [11857319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857319/).
32. Hagen NA, Fisher K, Victorino C, et al. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med.* 2007; 10(1): 47–55, doi: [10.1089/jpm.2006.0151](https://doi.org/10.1089/jpm.2006.0151), indexed in Pubmed: [17298253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298253/).
33. Benedetti C, Brock C, Cleeland C, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain. *Oncology (Williston Park).* 2000; 14(11A): 135–150, indexed in Pubmed: [11195407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11195407/).
34. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain management. Current strategy. *Cancer.* 1993; 72(11 Suppl): 3393–3415, indexed in Pubmed: [7902204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7902204/).
35. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, et al. IOPS MS study Group, IOPS MS study Group. Breakthrough pain and its

- treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016; 24(2): 961–968, doi: [10.1007/s00520-015-2951-y](https://doi.org/10.1007/s00520-015-2951-y), indexed in Pubmed: [26438145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438145/).
36. Douilton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. *Can Fam Physician*. 2014; 60(12): 1111–4, e585, indexed in Pubmed: [25500600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500600/).
 37. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, et al. Intravenous morphine for breakthrough (episodic-) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(3): 307–313, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2007.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.04.018), indexed in Pubmed: [18178368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18178368/).
 38. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 27(4): 352–359, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2003.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.09.006), indexed in Pubmed: [15050663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050663/).
 39. Zeppetella G. Evidence-based treatment of cancer-related breakthrough pain with opioids. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11 Suppl 1: S37–S43, indexed in Pubmed: [23520185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520185/).
 40. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*. 2012; 72: 181–190.
 41. Lai CT, Chou PL, Lin YM, et al. Cancer Breakthrough Pain: Clinical Assessment and Management. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2011; 3(6): 272–277, doi: [10.1016/j.jecm.2011.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jecm.2011.10.011).
 42. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain*. 2014; 15(12): 1215–1226, doi: [10.1016/j.jpain.2014.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010), indexed in Pubmed: [25441689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441689/).
 43. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46(4): 573–580, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2012.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.09.009), indexed in Pubmed: [23380337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380337/).
 44. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 52(1): 27–34, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2016.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.01.010), indexed in Pubmed: [27208863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208863/).
 45. Mercadante S. Non pharmacological interventions and non-fentanyl pharmacological treatments for breakthrough cancer pain: A systematic and critical review. *Crit Rev Oncol Hemato*. 2018; 122: 60–63.
 46. Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, et al. Breakthrough/Episodic Pain Italian Study Group. Episodic (breakthrough) pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the QUDEI-Italian questionnaire for intense episodic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2012; 43(5): 833–841, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2011.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.05.018), indexed in Pubmed: [22560355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560355/).
 47. Mercadante S. Breakthrough pain: on the road again. *Eur J Pain*. 2009; 13(4): 329–330, doi: [10.1016/j.ejpain.2008.11.021](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.11.021), indexed in Pubmed: [19213583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19213583/).
 48. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80(3): 460–465, doi: [10.1016/j.critrevonc.2010.12.002](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.12.002), indexed in Pubmed: [21215653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21215653/).
 49. Mercadante S. Rapid onset opioids for breakthrough pain: Titrating or not titrating, this is the question! *European Journal of Pain Supplements*. 2012; 5(S2): 443–447, doi: [10.1016/j.eujps.2011.08.044](https://doi.org/10.1016/j.eujps.2011.08.044).
 50. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(5): 563–567, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2007.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.06.012), indexed in Pubmed: [18258412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18258412/).
 51. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Breakthrough pain: a qualitative study involving patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2011; 19(12): 2041–2046, doi: [10.1007/s00520-010-1062-z](https://doi.org/10.1007/s00520-010-1062-z), indexed in Pubmed: [21181210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181210/).
 52. Mercadante S, Prestia G, Casuccio A. The use of sublingual fentanyl for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(11): 1527–1532, doi: [10.1185/03007995.2013.826640](https://doi.org/10.1185/03007995.2013.826640), indexed in Pubmed: [23869428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23869428/).
 53. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. The use of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen in a home care setting. *Support Care Cancer*. 2013; 21(8): 2335–2339, doi: [10.1007/s00520-013-1799-2](https://doi.org/10.1007/s00520-013-1799-2), indexed in Pubmed: [23564072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564072/).
 54. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer*. 2007; 96(12): 1828–1833, doi: [10.1038/sj.bjc.6603811](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603811), indexed in Pubmed: [17519902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519902/).
 55. Mercadante S. Fentanyl Buccal Tablet in Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Cancer. *Drugs*. 2006; 66(18): 2394–2395, doi: [10.2165/00003495-200666180-00015](https://doi.org/10.2165/00003495-200666180-00015).
 56. Chang A, Roeland EJ, Atayee RS, et al. Transmucosal Immediate-Release Fentanyl for Breakthrough Cancer Pain: Opportunities and Challenges for Use in Palliative Care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015; 29(3): 247–260, doi: [10.3109/15360288.2015.1063560](https://doi.org/10.3109/15360288.2015.1063560), indexed in Pubmed: [26368648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26368648/).
 57. Meriggi F, Zaniboni A. Fentanyl for breakthrough cancer pain: where are we? *Rev Recent Clin Trials*. 2013; 8(1): 42–47, indexed in Pubmed: [23259417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259417/).
 58. Lötsch J, Walter C, Parnham MJ, et al. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(1): 23–36, doi: [10.1007/s40262-012-0016-7](https://doi.org/10.1007/s40262-012-0016-7), indexed in Pubmed: [23100195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100195/).
 59. Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, et al. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016; 13(4): 493–506, doi: [10.1517/17425247.2016.1118048](https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1118048), indexed in Pubmed: [26559519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559519/).
 60. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 25(5): 406–411, indexed in Pubmed: [12727037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727037/).
 61. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47(4): 772–785.e5, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020), indexed in Pubmed: [23981487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981487/).
 62. England R, Maddocks M, Manderson C, et al. How practical are transmucosal fentanyl products for breakthrough cancer pain? Novel use of placebo formulations to survey user opinion. *BMJ Support Palliat Care*. 2011; 1(3): 349–351, doi: [10.1136/bmjspcare-2011-000037](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2011-000037), indexed in Pubmed: [24653483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24653483/).
 63. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(11): 2805–2815, doi: [10.1185/03007990903336135](https://doi.org/10.1185/03007990903336135), indexed in Pubmed: [19792837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19792837/).
 64. Moore N, Darwish M, Amores X, et al. A review of the pharmacokinetic profile of transmucosal fentanyl formulations. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(11): 1781–1790, doi: [10.1185/03007995.2012.735227](https://doi.org/10.1185/03007995.2012.735227), indexed in Pubmed: [23020252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020252/).

65. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47(4): 772–785.e5, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020), indexed in Pubmed: [23981487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981487/).
66. Mercadante S, Vellucci R, Cuomo A, et al. Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer.* 2015; 23(5): 1349–1354, doi: [10.1007/s00520-014-2491-x](https://doi.org/10.1007/s00520-014-2491-x), indexed in Pubmed: [25351457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351457/).
67. Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs.* 2012; 26(6): 509–535, doi: [10.2165/11630580-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11630580-000000000-00000), indexed in Pubmed: [22668247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22668247/).
68. Wordliczek J, et al. Kotlińska–Lemieszek A, Leppert W. Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania u, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. *Ból.* 2017; 18(3): 11–53.